

<https://helda.helsinki.fi>

Monimuotoisen alueellisen kipuoireyhtymän syntymekanismit

Haapaniemi, Elena

2018

Haapaniemi , E , Hotta , J & Harno , H 2018 , ' Monimuotoisen alueellisen kipuoireyhtymän syntymekanismit ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 73 , Nro 18 , Sivut 1131-1136 . < <http://www.laakarilehti.fi/pdf/2018/SLL182018-1131.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/302434>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

ELENA HAAPANIEMI

neurologian dosentti, neurologian
erikoislääkäri
HYKS Neurokeskus, neurologian
linja
HYKS Leikkaussalit, teho- ja
kivunhoito, Kipupoliklinikka (ATeK)

JAAKKO HOTTA

LT, neurologian erikoislääkäri
HYKS Neurokeskus, neurologian
linja

HANNA HARNO

LT, neurologian erikoislääkäri,
kivunhoidon erityispätevyys
HYKS Neurokeskus, neurologian
linja
HYKS Leikkaussalit, teho- ja
kivunhoito, Kipupoliklinikka (ATeK)

Monimuotoisen alueellisen kipuoireyhtymän syntymekanismit

- Alueellinen kipuoireyhtymä on krooninen, paikallinen ja vaikeahoitoinen kiputila. Usein sen laukaisee raajan kudonsvaurio.
- Syntymekanismeista tunnetaan parhaiten perifeeristen verisuonten ja tulehdusreaktion muutokset sekä maladaptiivinen neuroplastisiteetti.
- Yhä selvempää on, että geneettiset tekijät ja autovasta-aineet osallistuvat patogeneesiin.
- Kliininen kuva muuttuu oireyhtymän pitkittyessä, mikä heijastaa muutoksia patofysiologisissa mekanismeissa.
- Kuntoutus perustuu paljolti keskushermoston palautumiskykyyn muutoksista.

Monimuotoinen alueellinen kipuoireyhtymä (complex regional pain syndrome, CRPS) on raajassa esiintyvä oireisto. Siinä kipu on aiheuttajaan nähden epäsuhtaisen voimakasta ja laaja-alaista. Taudinkuvaa sävyttävät myös moninaiset, paikalliset oheisoireet (taulukko 1) (1).

(8). Kuntoutuksen olennaisia elementtejä ovat fysioterapia, neuropaattisen kivun lääkehoito, psykologisten kivunhallintakeinojen oppiminen ja raajan käyttö oireista huolimatta. Useimmat potilaat hyötyvät monialaisen kipuklinikan järjestämästä kuntoutusjaksosta (9–11).

Kudosvamman aiheuttama tulehdusreaktio pitkittyy ja monimutkaistuu.

Oireyhtymän synty tunnetaan huonosti

Alueellisen kipuoireyhtymän patofysiologia on monimutkainen, monimuotoinen ja osin vielä huonosti tunnettu (12). Patofysiologian selvittämistä vaikeuttaa sairauden harvinaisuus. Mahdollisesti oireyhtymä voidaan jakaa useampiin alaryhmiin, joissa kussakin voi olla oma hallitseva patofysiologinen mekanisminsa (kuvio 1). Tätä nykyä se jaetaan kahteen ryhmään; tyypissä 1 raajassa ei ole todettavaa hermovauriota ja tyypissä 2 on hermovaurio osoitettavissa.

Alueelliseen kipuoireyhtymään johtava alkutapahtuma on useimmiten kudosvamma, jonka aiheuttama tulehduksellinen reaktio jostain syystä pitkittyy ja monimutkaistuu. Liiallinen paikallinen vasaaktiivisten aineiden erityis aiheuttaa raajan pitkittyneen turvotuksen, vasodilataation, lämpötilavaihtelun ja paikallisen liikkahikoilun. Samaan aikaan voi syntyä ohutsäiehermovaurio ja troofisia muutoksia (keratinosyyttien, fibroblastien tai osteosyyttien aktivaatio). Ilmeisesti tähän myötävaikuttavat tulehdusvälittäjäaineet (esim. sytokiinit), kasvutekijät, katekoliamiinit ja autovasta-aineet. Ne myös herkistävät perifeerisiä hermopäätteitä, mistä on seurauksena mm. liikekipua ja lämpöhyperalgesiaa (12).

Pitkään jatkuessaan nosiseptiivinen aktivaatio ja neuroinflammatio johtavat selkädintasolla tapahtuvaan herkistymiseen ja siten sekä ihon et-

Oireyhtymän ilmaantuvuudeksi on arvioitu 5,5–26,2 tapausta 100 000:ta henkilövuotta kohden (2,3). Naisilla sitä esiintyy 3–5 kertaa useammin kuin miehillä, ja yleisimmin siihen sairastutaan 45–55-vuotiaana.

Esiintyvyys on kaksinkertaista yläraajoissa verrattuna alaraajoihin (2,4,5). Tavallisimmat taustatekijät ovat raajojen vammat (45–60 %) tai elektiiviset kirurgiset toimenpiteet (12–15 %) (5–7).

Oireyhtymään liittyy kivun lisäksi moninainen joukko autonomisia, motorisia ja somatosensorisia oireita, jotka vaihtelevat voimakkuudeltaan ja laajuudeltaan. Tyypillisesti aluksi raajassa on turvotusta, kuumotusta ja punoitusta (ns. ”lämmen oirekuva”) ja myöhemmin oirekuva hallitsevat raajan viileys ja sinertävyys (ns. ”kylmä” oirekuva). Myöhemmin saattaa ilmaantua myös kynsien, ihon ja karvoituksen troofisia muutoksia.

Oireet lievittyvät ensimmäisen vuoden aikana 70 %:lla potilaista, mutta vain 5 % toipuu täysin

KIRJALLISUUTTA

- 1 Harden RN, Bruehl S, Perez RS ym. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010;150:268–74.
- 2 de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, Dieleman JP, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129:12–20.
- 3 Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003;103:199–207.
- 4 Elsharydah A, Loo NH, Minhajuddin A, Kandil ES. Complex regional pain syndrome type 1 predictors – Epidemiological perspective from a national database analysis. *J Clin Anesth* 2017;39:34–7.

VERTAISARVIOITU



- 5 Jellad A, Salah S, Ben Salah Frih Z. Complex regional pain syndrome type I: incidence and risk factors in patients with fracture of the distal radius. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:487–92.
- 6 Rewhorn MJ, Leung AH, Gillespie A, Moir JS, Miller R. Incidence of complex regional pain syndrome after foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg* 2014;53:256–8.
- 7 Beerthuisen A, Stronks DL, Van't Spijker A ym. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type I (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain* 2012;153:1187–92.
- 8 Bean DJ, Johnson MH, Heiss-Dunlop W, Kydd RR. Extent of recovery in the first 12 months of complex regional pain syndrome type-1: A prospective study. *Eur J Pain* 2016;20:884–94.
- 9 McCormick Z, Gagnon C, Caldwell M, Patel J, Kornfeld S, Atchison J ym. Short-term functional, emotional, and pain outcomes of patients with complex regional pain syndrome treated in a comprehensive interdisciplinary pain management program. *Pain Med* 2015;16:2357–67.
- 10 Stanton-Hicks M, Burton A, Bruehl S, Carr D, Harden R, Hassenbusch S ym. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Pract* 2002;2:1–16.
- 11 Bruehl S, Yung Chung O. Psychological and behavioral aspects of complex regional pain syndrome management. *J Clin Pain* 2006;22:430–37.
- 12 Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 2010;113:713–25.
- 13 Atalay NS, Ercidogan O, Akkaya N, Sahin F. Prednisolone in complex regional pain syndrome. *Pain Physician* 2014;17:179–85.
- 14 Kalita J, Misra U, Kumar A, Bhoi SK. Long-term Prednisolone in Post-stroke Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Physician* 2016;19:565–74.
- 15 Cheng JK, Ji RR. Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain. *Neurochem Res* 2008;33:1970–8.
- 16 Parkitny L, McAuley JH, Di Pietro F ym. Inflammation in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;80:106–17.
- 17 Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, Zedler S, Faist E, Schuermann M. Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2006;22:235–9.

TAULUKKO 1.

Alueellisen kipuoireyhtymän kliiniset diagnostiset kriteerit (1).

1. Jatkuva kipu, joka on suhteetonta mahdolliseen edeltävään laukaisevaan syyhyn nähden
2. Potilas raportoi ainakin yhden oireen kolmessa seuraavista alaryhmistä:
 - a. Sensoriset oireet: hyperestesia tai allodynia
 - b. Vasomotoriset oireet: ihon lämpötilan asymmetria, ihon värin vaihtelu tai asymmetria
 - c. Turvotus, hikoilun vaihtelu tai asymmetria
 - d. Motoriset (liikerajoitus, voiman heikkous, vapina, dystonia) tai troofiset muutokset (karvoituksen, kynsien tai ihon muutokset)
3. Tutkimushetkellä on havaittavissa ainakin yksi statuslöydös ainakin kahdessa seuraavista alaryhmistä:
 - a. Sensoriset löydökset: hyperalgesia terävälle tai allodynia kevyelle kosketukselle, painallukselle tai nivelen liikkeelle
 - b. Vasomotoriset löydökset: lämpötilan asymmetria, ihon värin vaihtelu tai asymmetria
 - c. Turvotus, hikoilun vaihtelu tai asymmetria (palpoiden)
 - d. Motoriset (liikerajoitus, voiman heikkous, vapina, dystonia) tai troofiset muutokset (karvoituksen, kynsien tai ihon muutokset)
4. Ei mitään muuta diagnostista selitystä oireille ja löydöksille

tä syvempien kudosten hyperalgesiaan ja allodyniaan (jossa kivuton ärsyke aistitaan kivuliaana).

Potilailla on lisäksi todettu aivojen rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia, jotka voivat osittain selittää oireiden leviämisen, dermatomia laajemmat tuntomuutokset, kehon hahmotushäiriöt ja raajan huomiotta jättämisen (12).

Tulehdukselliset tekijät

Tulehduksen osuutta on pitkään kyseenalaistettu alueellisen kipuoireyhtymän synnyssä, koska perinteisten tulehduksen mittareiden (CRP, lasko ja leukosyytit) arvot eivät potilailla suurene. Toisaalta klassiset tulehduksen merkit, kuten kipu, punoitus, kuumoitus ja turvotus, ovat useimmiten havaittavissa varsinkin sairauden alkuvaiheessa. Joskus oireistoa voidaan helpottaa tulehdusreaktiota rauhoittavalla lyhytkestoisella steroidihoidolla (13,14).

Useimmiten oireyhtymän taustalla on vamma tai toimenpide, johon toisinaan liittyy myös hermovaurio. Normaalissa tilanteessa kudosa vaurio laukaisee paikallisen inflammaation, jolloin vaurio paikalle hakeutuu lukuisia tulehdussellisia soluja, kuten lymfosyyttejä, monosyyttejä, neutrofiilejä ja syöttösoluja. Ne tuottavat tulehdusta ylläpitäviä ja edistäviä välittäjäaineita (prostaglandiini E2, bradykiniini, adenosiniitri-fosfaatti, hermokasvutekijä) ja sytokiineja, kuten interleukiineja (IL) ja tuumorenektroositekijää (TNF). Hermovauriossa näitä välittäjäaineita vapautuu myös perifeerisistä hermopäätteistä, aksoneista ja Schwannin soluista. Välittäjä-

aineet voivat suoraan aktivoida kipuhermoja (esimerkiksi bradykiniini) tai lisätä kudoksen herkyyttä muille ärsykkeille (esimerkiksi prostaglandiini E2) (15).

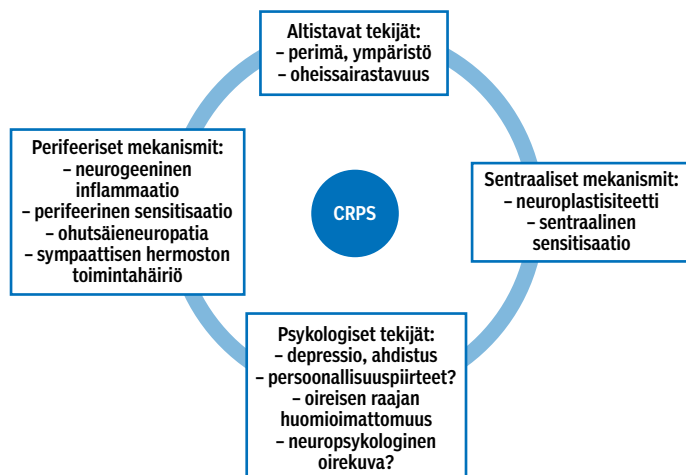
Tavallisesti tulehdusreaktio vaimenee kudosa vaurion parantuessa, mutta alueellisessa kipuoireyhtymässä se tuntemattomasta syystä jatkuu ja aiheuttaa alkuvaiheen ”lämpimän” oireiston.

Tutkimuksissa on raportoitu suurentuneita tulehdusvälittäjäainepitoisuuksia potilaiden ihossa, veressä ja aivoselkäydinnesteessä, mikä tukee oletusta tulehduksen osuudesta patofysiologiassa (16). Välittäjäaineprofiili muuttuu sairauden jatkuessa. Akuutissa vaiheessa IL-6:n, IL-8:n ja liukoisten TNF-reseptoreiden 1 ja 2 pitoisuudet ovat huomattavan suuret ja anti-inflammatoristen sytokiini IL-4 ja IL-10 pitoisuudet pienet (17,18). Kroonisessa vaiheessa (noin vuosi sairastumisesta) on havaittu sen sijaan bradykiniini-, TNF- α -, IL-2-, IL-4-, IL-7- ja interferoni- γ -välittäjäaineiden pitoisuuksien kasvua. Erityisesti proinflammatoristen sytokiini pitoisuus taas näyttää pienenevän 6 kuukauden kohdalla riippumatta siitä, kroonistuu ko oireyhtymä vai ei (19).

Keratinosyyteistä, endoteelisoluista ja immuunisoluista peräisin olevat sytokiinit aktivoivat osteoblastien ja oskeoklastien toimintaa, mikä selittää alueellisessa kipuoireyhtymässä esiintyvää luuytimen turvotusta ja mikrovaurioita sekä luuston tiheyden muutosta (20).

TNF- α :n lisääntynyttä tuotantoa on arveltu yhdeksi keskeiseksi tekijäksi oireyhtymän pato-

KUVIO 1.

Alueellisen kipuoireyhtymän (CRPS) patofysiologiset mekanismit.

- 18 Alexander GM, Perreault MJ, Reichenberger ER, Schwartzman RJ. Changes in immune and glial markers in the CSF of patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Brain Behav Immun* 2007;21:668–76.
- 19 Lenz M, Uceyler N, Frettlow J ym. Local cytokine changes in complex regional pain syndrome type I (CRPS I) resolve after 6 months. *Pain* 2013;154:2142–9.
- 20 Wehmeyer C, Pap T, Buckley CD, Naylor AJ. The role of stromal cells in inflammatory bone loss. *Clin Exp Immunol* 2017;189:1–11.
- 21 Kramer HH, Eberle T, Uceyler N ym. TNF-alpha in CRPS and 'normal' trauma – significant differences between tissue and serum. *Pain* 2011;152:285–90.
- 22 Kramer HH, Hofbauer LC, Szalay G ym. Osteoprotegerin: a new biomarker for impaired bone metabolism in complex regional pain syndrome? *Pain* 2014;155:889–95.
- 23 Sahbaie P, Shi X, Guo T ym. Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision. *Pain* 2009;145:341–9.
- 24 Shi X, Wang L, Li X, Sahbaie P, Kingery WS, Clark JD. Neuropeptides contribute to peripheral nociceptive sensitization by regulating interleukin-1beta production in keratinocytes. *Anesth Analg* 2011;113:175–83.

fysiologiassa. Potilailla on todettu suurentuneita määriä myös yhtä TNF- α -reseptorien superperheen glykoproteiinia, osteoprotegeriinia (OPG) verrattuna terveisiin henkilöihin ja murtopotilaisiin (21,22). Osteoprotegeriini voi välillisesti vähentää osteoklastien tuotantoa. Sen löytyminen on auttanut ymmärtämään paremmin raajan paikallisten luostumuutosten taustamekanismeja.

Alueellisessa kipuoireyhtymässä perifeeristä hermopäätteistä vapautuu kudosaaurioon liittyvän tulehdusreaktion seurauksena vasaaktiivisia aineita kuten substanssi P:tä (SP) ja kalsitoninigeeniin liittyvää peptidiä (CGRP) (16). Tämä voi johtaa mm. vasodilataatioon ja suonen seinämän läpäisevyyden lisääntymiseen.

Lisäksi substanssi P ja CGRP houkuttelevat paikalle syöttösoluja. Syöttösolut vapauttavat sytokiineja, proteaaseja, prostaglandiineja ja histamiinia, jotka aiheuttavat spontaanin kivun ja mekaanisen allodynian (23,24). Substanssi P:n aikaansaama neurokiniini-1-reseptorien ekspressio endoteelisoluissa ja sarveissoluissa lisää hermokasvutekijän (NGF) ja sytokiinin tuotantoa. Tämä puolestaan herkistää perifeerisiä nosiseptoreita, eli kipua aistivia hermopäitä, ja saa

aikaan niiden spontaanin aktivaation ja lisääntyneen herkkyyden (25).

Oireyhtymän patofysiologiassa on mahdollisesti osuutensa myös verisuonia supistavalla ja sileälihassolujen proliferaatiota indusoivalla endoteeliini-1:llä (26). Potilailla on myös todettu ihon laktaattipitoisuus suuremmaksi laskimovereen nähden. Tämä viittaa mahdollisesti krooniseen kudoshypoksiaan ja kiihtyneeseen anaerobiseen glykolyyysiin (27).

Autovasta-aineiden merkitys

Autoimmuteetti voi osaltaan selittää alueellisen kipuoireyhtymän moninaisia oireita ja löydöksiä. Valtaosalla potilaista (70 %) on todettu sympaattisen hermoston α_1 - ja β_2 -adrenergisiin ja M2-asetylikolinergisiin reseptoreihin kohdistuvia IgG-autovasta-aineita sekä sairauden akuutissa että kroonisessa vaiheessa (28,29).

Kiertävät, ristiinreagoivat autovasta-aineet saattavat olla yhtenä tekijänä oireyhtymän synnyssä. Sairauden puhkeamisen jälkeen niiden toimintatapa todennäköisimmin muuttuu nosiseptiivista herkistymistä ylläpitäväksi, mikä voi altistaa oireyhtymän kroonistumiselle (30).

Autovasta-aineiden löytyminen on innostanut kokeilemaan potilaiden hoidossa immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, kuten gammaglobuliinia, infliksimabia ja lenalidomidia. Nämä hoitointerventiot ovat suureksi pettymyksekseen tähän mennessä osoittautuneet tehottomiksi.

Sympaattinen hermosto

Sympaattisen hermoston toimintaan liittyvät löydökset, kuten turvotus, muutokset ihon värissä tai lämpötilassa ja hikoilu ovat alueellisessa kipuoireyhtymässä ilmeisiä. Toimintahäiriö saattaa saada alkunsa autovasta-aineiden käynnistämästä adrenergisten ja kolinergisten reseptoreiden vauriosta (31).

Sympaattisen hermoston muuttunut toiminta johtaa noradrenaliinin voimakkaaseen vapautumiseen, mikä puolestaan aktivoi keratinosyyttejä. Tämä aiheuttaa sytokiinin tuotannon lisääntymistä ja perifeeristen nosiseptorien herkistymistä (32). Näyttöä on saatu myös sentraalisesta häiriöstä: kun potilas kuvittelee kivuliaan raajansa liikettä tai vie kivuliaan raajan terveen päälle, sympaattinen hermosto aktivoituu, mikä poikkeaa tavanomaisesta (33).

Aiemmin sympaattisen hermoston patofysiologista roolia pidettiin ehkä merkittävämpänä

- 25 Wei T, Guo TZ, Li WW, Kingery WS, Clark JD. Acute versus chronic phase mechanisms in a rat model of CRPS. *J Neuroinflammation* 2016;13:14. doi:10.1186/s12974-015-0472-8
- 26 Millicamps M, Laferriere A, Ragavendran JV, Stone LS, Coderre TJ. Role of peripheral endothelin receptors in an animal model of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-I). *Pain* 2010;151:174–83.
- 27 Birklein F, Weber M, Neundorfer B. Increased skin lactate in complex regional pain syndrome: evidence for tissue hypoxia?. *Neurology* 2000;55:1213–5.
- 28 Kohr D, Singh P, Tschernatsch M ym. Autoimmunity against the beta2 adrenergic receptor and muscarinic-2 receptor in complex regional pain syndrome. *Pain* 2011;152:2690–700.
- 29 Dubuis E, Thompson V, Leite MI ym. Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors. *Pain* 2014;155:2408–17.
- 30 Tekus V, Hajna Z, Borbely E ym. A CRPS-IgG-transfer-trauma model reproducing inflammatory and positive sensory signs associated with complex regional pain syndrome. *Pain* 2014;155:299–308.
- 31 Drummond PD, Skipworth S, Finch PM. Alpha 1-Adrenoceptors in Normal and Hyperalgesic Human Skin. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:73–7.
- 32 Birklein F, Drummond PD, Li W ym. Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome. *J Pain* 2014;15:485–95.
- 33 Moseley GL, Gallace A, Iannetti GD. Spatially defined modulation of skin temperature and hand ownership of both hands in patients with unilateral complex regional pain syndrome. *Brain* 2012;135:3676–86.
- 34 O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, Carr DB, Birklein F, Stanton TR. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD004598.
- 35 de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2009;13:171–7.
- 36 Albert J, Ott H. Three brothers with algodystrophy of the hip. *Ann Rheum Dis* 1983;42:421–4.
- 37 de Rooij AM, Florencia Gossio M, Haasnoot GW ym. HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with Complex Regional Pain Syndrome with fixed dystonia. *Pain* 2009;145:82–5.

KUVA 1.

Alueellinen kipuoireyhtymä oikeassa yläraajassa.



A. Alueellinen kipuoireyhtymä on vaikea diagnosoida. Oireinen käsi näytti turvonneelta, mutta sen lisäksi ei muita isompia poikkeavuuksia inspektoiden nähty. Potilas raportoi lukuisista oireyhtymään sopivista oireista (taulukko 1) ja raajaa tarkemmin tutkittaessa tulikin esiin sensomotorisia poikkeavuuksia, lämpötilan puolieroja ja muita statuslöydöksiä.



B. Alueellinen kipuoireyhtymä on parantunut kahden vuoden monialaisen kuntoutuksen jälkeen. Potilas sai fysioterapiaa kotiharjoittein, psykologin ohjausta ja muuta apua sekä neuropaattisen kivun lääkitystä. Tärkeää oli uskaltaa altistaa kipua mahdollisesti aiheuttaville tekijöille. Neuropaattisen kivun lääkitys voitiin lopettaa 2-3 vuoden kuluttua.

kuin nykyisin. Hoitoina käytettyjen sympaattisten salpauksien teho on osoittautunut puutteelliseksi, eikä niitä voida rutiininomaisesti suositella (34).

Perimä vaikuttaa

Alueellinen kipuoireyhtymä voi olla myös perinnöllistä, suvussa esiintyvää. Tällöin on tyypillistä sairastua nuorella iällä ja usein ilman tiedossa olevaa vammaa. Oireet ovat usein tavallista vaikeampia ja uusivat herkästi (35). Sairastuneiden sisaruksilla on kolminkertainen riski sairastua.

Oireyhtymää sairastaneilla sisaruksilla on todettu samankaltaisuutta kudostyyppiantigeenin (human leukocyte antigen, HLA) geeniprofiilissa (36). Mikäli oireyhtymään liittyy dystoniaa, eräät HLA-alleelit ovat tavallista yleisempiä (37,38).

Yksittäisissä tutkimuksissa on raportoitu sairastumisriskin ja α_{1a} -adrenoreseptorigeenin (39) sekä oirekuvan ja TNF- α -geenin polymorfismin välisestä yhteydestä (12).

Viime vuosina mikroRNA on vienyt tutkimusta uuteen suuntaan. MikroRNA:t ohjailevat mm. tulehdusprosesseja, ja alueellista kipuoireyhtymää sairastavilla potilailla monien mikroRNA-molekyylien toiminnan on havaittu ole-

van terveisiin verrattuna vaimentunutta. Tämä voi esim. trauman jälkeen johtaa tulehdusreaktion ja kivun pitkittymiseen ja näin alttiuteen sairastua oireyhtymään (40).

Keskushermoston muutoksia

Vaikka alueellinen kipuoireyhtymä ilmenisi vain yhdessä raajassa, aivoissa on todettu inhibitorisen hermosolutoiminnan muutoksia (disinhibutio) molemmiin puolin primaarilla liike- ja tuntoaivokuorella (M1 ja S1) (41,42). Oireiston onkin raportoitu leviävän jopa viidenneksellä potilaista ilman uutta vammaa myös muihin raajoihin, tyypillisimmin vastakkaiseen, (43). Tällainen leviäminen, kuten myös oireiden laaja-alaisuus, viittaavat keskushermostolliseen taustaan. Mahdollisiksi mekanismeiksi on esitetty selkäydintasolla tapahtuvaa heristymistä (sentraalinen sensitisatio), endogeenisen kipukontrollin puutteita (43,44) ja aivokuoritason muutoksia (45).

Kehon hahmotushäiriö ilmenee oireyhtymässä mm. suurentuneena ja vääristyneenä mielikuvana sairaasta raajasta sekä raajan liikkeiden kuvittelun hitautena (46). Toisaalta myös todelliset liikkeet ovat potilailla hidastuneita, työläitä ja vaativat poikkeuksellista keskittymistä. Vääristyneet mielikuvat ja liikkeiden hitaus kor-

- 38 Borchers AT, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev* 2014;13:242–65.
- 39 Herlyn P, Muller-Hilke B, Wendt M, Hecker M, Mittlmeier T, Gradl G. Frequencies of polymorphisms in cytokines, neurotransmitters and adrenergic receptors in patients with complex regional pain syndrome type I after distal radial fracture. *Clin J Pain* 2010;26:175–81.
- 40 Birklein F, Aijt SK, Goebel A, Perez RSGM, Sommer C. Complex regional pain syndrome - phenotypic characteristics and potential biomarkers. *Nat Rev Neurol* 16.3.2018. doi:10.1038/nrneurol.2018.20
- 41 Juottonen K, Gockel M, Silen T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002;98:315–23.
- 42 Lenz M, Hoffken O, Stude P ym. Bilateral somatosensory cortex disinhibition in complex regional pain syndrome type I. *Neurology* 2011;77:1096–101.
- 43 van Rijn MA, Marinus J, Putter H, Bosselaar SR, Moseley GL, van Hilten JJ. Spreading of complex regional pain syndrome: not a random process. *J Neural Transm (Vienna)* 2011;118:1301–9.
- 44 van Rooijen DE, Marinus J, van Hilten JJ. Muscle hyperalgesia is widespread in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2013;154:2745–9.
- 45 Forss N, Kirveskari E, Gockel M. Mirror-like spread of chronic pain. *Neurology* 2005;65:748–50.
- 46 Reinersmann A, Haarmeyer GS, Blankenburg M ym. Left is where the L is right. Significantly delayed reaction time in limb laterality recognition in both CRPS and phantom limb pain patients. *Neurosci Lett* 2010;486:240–5.
- 47 Lewis JS, Kersten P, McCabe CS, McPherson KM, Blake DR. Body perception disturbance: a contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 2007;133:111–9.
- 48 Terkelsen AJ, Bach FW, Jensen TS. Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology* 2008;109:297–307.
- 49 Punt TD, Cooper L, Hey M, Johnson MI. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: learned nonuse by another name? *Pain* 2013;154:200–3.
- 50 Moseley GL, Zalucki N, Birklein F, Marinus J, van Hilten JJ, Luomajoki H. Thinking about movement hurts: the effect of motor imagery on pain and swelling in people with chronic arm pain. *Arthritis Rheum* 2008;59:623–31.

TAULUKKO 2.

HYKS:n Kipuklinikan tutkimuskäytössä oleva alueellisen kipuoireyhtymän voimakkuuden arviointiasteikko (muokattu viitteestä 60).

Raportoiko potilas oireisen raajan	Kyllä = 1	ei = 0
Kipuoiretta		
Kipua kosketettaessa (allodynia tai hyperalgesia)		
Lämpötilan epäsymmetriaa		
Ihon värin epäsymmetriaa		
Hikoilun epäsymmetriaa		
Turvotuksen epäsymmetriaa		
Troofisia muutoksia (ihon, kynsien tai karvoituksen muutoksia)		
Voiman heikkoutta		
Esiintyykö tutkittaessa seuraavia statuslöydöksiä potilaan oireisessa raajassa	Kyllä = 1	ei = 0
Hyperalgesiaa terävälle		
Allodynua		
Lämpötilan epäsymmetriaa (yli 1 asteen puoliero)		
Ihon värin epäsymmetriaa		
Hikoilun epäsymmetriaa (palpoiden)		
Turvotuksen epäsymmetriaa		
Troofisia muutoksia (ihon, kynsien tai karvoituksen muutoksia)		
Voiman heikkoutta		
Pisteet yhteensä		

jaantuvat huomattavasti, jos potilaat katsovat raajaa, mutta oireyhtymään liittyy taipumus välttää raajan katsomista, huomioimista ja käyttämistä (47).

Terveillä ihmisillä raajan immobilisaatio aiheuttaa vastaavia oireita kuin alueellinen kipuoireyhtymä (48). Käyttämättömyys voi siis jo itsessään ylläpitää oirekuvaa (49), vaikka alkupe-
räisenä syynä raajan käyttämättömyyteen olisi-
kin hankala liikekipu. Huomioimis- ja hahmot-
tamishäiriöiden taustalla puolestaan voi olla
voimakas kytkentä oireista raajaa edustavien
keskushermoston alueiden ja kivun voimak-
kuuden välillä; tällöin raajakipu voimistuu jo
pelkästä liikkeiden ajattelusta tai toisten tekemi-
en liikkeiden katselusta (50,51).

Aivokuvantamistutkimukset ovat tuoneet
ilmi lukuisia rakenteellisia ja toiminnallisia
muutoksia potilaiden aivoissa. Merkittävimmät
ja eniten toistetut tutkimukset ovat koskeneet
S1:n ja M1:n toimintaa. Potilailla oireisen
käden edustuksen S1:llä on osoitettu olevan ku-
tistunut verrattuna terveen käden alueeseen.
Alueen suuruus näyttää liittyvän käänteisesti ki-

vun voimakkuuteen, ja muutokset palautuvat,
kun oireet lieventyvät (52). Edustusalueen muu-
tokset voivat selittää raajaan liittyviä hahmotus-
häiriöitä (53).

Todennäköisesti alueelliseen kipuoireyhty-
mään liittyy myös keskushermoston tulehdus-
reaktio (54). Tähän viittaavat selkäydinnesteen
proinflammatoristen sytokiinien määrien suu-
rentuminen, aivojen valkean aineen diffuusio-
kuvantamislöydökset ja aivojen suonipunoksen
(plexus chorioideus) suurentuma (16, 55, 56).

Psykologiset tekijät

Useissa tutkimuksissa on pyritty selvittämään
alueelliselle kipuoireyhtymälle altistavia psyko-
logisia tekijöitä, mutta tällaisia ei ole luotetta-
vasti tunnistettu. Potilailla esiintyy usein ma-
sennusta ja ahdistusta, kuten kroonisissa kipu-
tiloissa yleensäkin (57). Persoonallisuuspiirteis-
tä aleksitymiaa (vaikeus tunnistaa ja/tai kuvata
tunteita) on todettu enemmän kuin verrokeilla
(58). Usein psyykkinen kuormittuneisuus pa-
hentaa kärsimystä ja voi heikentää tilanteeseen
sopeutumista.

- 51 Hotta J, Harno H, Nummenmaa L, Kalso E, Hari R, Forss N. Patients with complex regional pain syndrome overestimate applied force in observed hand actions. *Eur J Pain* 2015;19:1372–81.
- 52 Stude P, Enax-Krumova EK, Lenz M ym. Local anesthetic sympathectomy restores fMRI cortical maps in CRPS I after upper extremity stellate blockade: a prospective case study. *Pain physician* 2014;17:E637–44.
- 53 Moseley GL, Sim DF, Henry ML, Souvlis T. Experimental hand pain delays recognition of the contralateral hand – evidence that acute and chronic pain have opposite effects on information processing?. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;25:188–94.
- 54 Ji R, Chamesian A, Zhang Y. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science* 2016;354:572–7.
- 55 Hotta J, Zhou G, Harno H, Forss N, Hari R. Complex regional pain syndrome: The matter of white matter?. *Brain Behav* 2017;7:e00647.
- 56 Zhou G, Hotta J, Lehtinen MK, Forss N, Hari R. Enlargement of choroid plexus in complex regional pain syndrome. *Sci rep* 2015;5:14329.
- 57 Beerthuisen A, Stronks DL, Huygen FJPM, Passchier J, Klein J, Spijker AV. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type I (CRPSI) – a prospective multicenter study. *Eur J Pain* 2011;15:971–5.
- 58 Margalit D, Ben Har L, Brill S, Vatine J. Complex regional pain syndrome, alexithymia, and psychological distress. *J Psychosom Res* 2014;77:273–7.
- 59 Birckle F, O'Neill D, Schlereth T. Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective. *Neurology* 2015;84:89–96.
- 60 Harden R, Maihofner C, Aboussaad E, Vatine J-J, Kirsling A, Perez R, ym. A prospective, multisite, international validation of the complex regional pain syndrome severity score. *Pain* 2017;158:1430–36.

Potilaan mahdolliset kognitiiviset ongelmat (kuten oireisen raajan jättäminen huomiotta) tulee huomioida kuntoutuksessa. Muutamassa tutkimuksessa potilailla on todettu lievä neuro-psykologinen oirekuva, mutta lisää tutkimusta tarvitaan varmistamaan ja ymmärtämään näitä tuloksia (58,59). Psykologinen arvio ja interventio kuuluvat olennaisena osana potilaiden monialaiseen kuntoutukseen. Kuntoutuksen olennaisena osana potilaat tarvitsevat psykologisia kivunhallintakeinoja, kuten liikekivun pelon kohtaamista ja työstämistä. Mielikuvaharjoitukset voivat edeltää itse toimintaa ja auttaa kivuliaan raajan käytössä (9–11).

Lopuksi

Alueellisessa kipuoireyhtymässä on todettu moninaisia tulehdukseen, immuuteettiin, ääreis- ja keskushermostoon sekä perimään liittyviä poikkeavuuksia. Näistä kunkin merkitys taudin kuvan synnyssä on vielä avoin. On mahdollista, että oireyhtymään sairastuminen edellyttää useamman altistavan tekijän yhtäaikaista il-

mentymistä. Näyttää ilmeiseltä, että sairastumiseen tarvitaan erityisesti immunologista/tulehduksellista alttiutta. Kroonistuminen taas edellyttää hermostollisen poikkeavuuden kehittymistä. Oireyhtymän harvinaisuus sekä oireiston ja patofysiologian monimuotoisuus vaikeuttavat taustalla olevien tekijöiden selvittämistä.

Diagnoosi on edelleen kliininen ja perustuu anamneesiin ja statuslöydöksiin. Oireyhtymän tunnistaminen on haastavaa (kuva 1), ja avuksi tarvittaisiinkin biomarkkereita, jotka mahdollistaisivat varhaisen diagnostiikan ja yksilölliseen patofysiologiseen mekanismiin sopivan hoidon.

Oirekuvan monimuotoisuuden vuoksi potilaiden kuntoutus toteutuu parhaiten monialaisella kipuklinikalla. Kuntoutuksen vastetta tutkittaessa voi olla hyötyä oireyhtymän vaikeusasteen pisteytyksestä (taulukko 2) (60). Ennuste on suotuisa, jos oireyhtymä diagnosoidaan varhain ja hoito aloitetaan ajoissa. ●

SIDONNAISUUDET

Elena Haapaniemi, Jaakko Hotta ja Hanna Harno: Ei sidonnaisuuksia.

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Mechanisms underlying complex regional pain syndrome (CRPS)

ELENA HAAPANIEMI

Docent in neurology, neurologist
Department of Neurology, Helsinki
University Hospital (HUCH) and
Department of Anesthesiology,
Intensive Care, Emergency
Medicine and Pain Medicine, Pain
Clinic (HUCH)

JAAKKO HOTTA
HANNA HARNIO

Mechanisms underlying complex regional pain syndrome (CRPS)

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a chronic pain disorder in a limb with diverse clinical features, pain disproportionate to the initial injury, skin hypersensitivity, a mix of sensory, sudomotor and vasomotor abnormalities, motor dysfunction, and trophic changes. Typically, symptoms are preceded by minor trauma, spread distally, and present beyond single nerve innervation territories. Symptoms may change in the course of CRPS.

Heterogeneous mechanisms contribute to CRPS pathophysiology such as inflammation, immune system alteration with autoantibodies, genetic factors, altered brain somatosensory representation in the primary motor and sensory cortex, and psychophysiological factors. These may interact to produce the diverse clinical picture. For rehabilitation, interdisciplinary treatment is recommended, preferably in a multidisciplinary pain clinic.